

The what and when in brain stimulation : studying language production and deception with optimised neuronavigated transcranial magnetic stimulation

Citation for published version (APA):

Schuhmann, T. (2010). *The what and when in brain stimulation : studying language production and deception with optimised neuronavigated transcranial magnetic stimulation*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Universitaire Pers Maastricht. <https://doi.org/10.26481/dis.20100603ts>

Document status and date:

Published: 01/01/2010

DOI:

[10.26481/dis.20100603ts](https://doi.org/10.26481/dis.20100603ts)

Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

www.umlib.nl/taverne-license

Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

repository@maastrichtuniversity.nl

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 05 May. 2023

SUMMARY AND CONCLUSION

The work presented in this thesis had a main goal of widening our knowledge of using transcranial magnetic stimulation (TMS) in cognitive studies. The particular points of interest were the testability of silent areas with TMS, the use of neuro-navigation and the optimisation of coil positioning in cognitive studies. Furthermore, we were interested in causal chronometry and the involvement of networks in higher cognition.

Chapter 2 assessed the influence of different TMS coil positioning approaches on TMS-induced behavioural effects in cognitive studies. Four commonly used TMS coil positioning approaches were systematically compared by using them to induce behavioural change in a single cognitive study. Specifically, the behavioural impact of right parietal TMS during a number comparison task was assessed, while basing TMS localisation either on 1) individual functional magnetic resonance imaging (fMRI) -guided TMS Neuronavigation, 2) individual magnetic resonance imaging (MRI) -guided TMS Neuronavigation, 3) group functional Talairach Coordinates, or 4) an anatomical landmark approach using the 10-20 EEG electrode positioning system. The findings revealed a systematic difference between the four approaches, with the individual fMRI-guided TMS Neuronavigation yielding the strongest and the 10-20 EEG system approach yielding the smallest behavioural effect size. Accordingly, power analyses revealed that while in the fMRI-guided neuronavigation approach five participants were sufficient to reveal a significant behavioural effect, the number of necessary participants increased to $n = 9$ when employing MRI-guided neuronavigation, to $n = 13$ in case of TMS based on group Talairach coordinates, and to $n = 47$ when applying TMS over electrode position P4 according to the 10-20 EEG system. These graded effect size differences between TMS coil positioning strategies and the also documented inter-individual variances in the actual target stimulation site within and between approaches are of direct relevance for any study aiming to target a specific “silent” brain area with TMS, for example within the parietal or frontal cortex. Accordingly, the findings of this study were applied to Chapter 3-5, and in all of the following chapters an optimised coil positioning was used.

In Chapter 3, the testability of higher cognitive silent areas in the brain with TMS was probed. Here, the functional role as well as the precise temporal involvement of Broca’s area during language production, as taking place during picture naming, was investigated. Broca’s area is an anatomically complex region including the pars opercularis (F3Op), the pars triangularis (F3Tr) and the pars orbitalis, which show anatomical variability between participants. Individual anatomical mapping and frameless stereotaxy was used to precisely map and target Broca’s area in each individual participant. Event-related triple-pulse TMS (tpTMS) was applied online while participants were performing a picture naming task at various time points after picture presentation. This enabled us to not only receive information about whether Broca’s area is functionally relevant during picture naming, but to also exactly identify at which precise point in time the neural activity in Broca’s area contributes to the processes of picture naming. To control for effects caused by other than the direct magnetic stimulation of the brain, sham stimulation was included. Applying online triple-pulse TMS over Broca’s area resulted in an increase

in RTs in a picture naming task only when applied 300 ms after picture presentation. Thus by using online, time-resolved TMS we were able to not only demonstrate that Broca is functionally relevant for speech production but were also able to chart at what exact time point this activity is critical.

After having obtained information about the functional involvement of Broca's area as well as the timing of the functional activity, the question arose as to what role other language-related brain areas play in the process of language production. Particularly the relative causal chronometry within and between several nodes of the highly distributed brain language network was of interest. We therefore probed the behavioural relevance of Broca's area, Wernicke's area, and the midsection of the left middle temporal gyrus (MTG) for successful language production by directly interfering with their local neural activity changes *online*, i.e., during overt picture naming, using MRI-guided chronometric TMS. This enabled us to test whether neural activity in these regions is functionally relevant for picture naming and to chart the exact time point at which this neural activity is critical. We applied MRI-guided TMS while participants were performing a picture naming task (online) and at various time points between picture onset and overt speech production (at 150ms, 225ms, 300 ms, 400ms and 525 ms after picture presentation). We demonstrated that the midsection of the left MTG becomes functionally relevant first at 225 ms post-picture-onset, followed by Broca's area at 300 ms, and Wernicke's area at 400 ms. Interestingly, during this late time window, MTG shows a second peak of functional relevance. Each area thus contributed at different stages during the speech production process, suggesting distinct underlying functional roles within this complex, multi-componential skill. We proposed that the first peak of functional relevance in MTG represents the early process of word retrieval. This information is then processed in Broca's area for subsequent phonological encoding, which in turn back-projects the phonologically encoded word to MTG, resulting in its second peak of functional relevance. At the same time, the retrieved information is forward-projected to Wernicke's area for internal self-monitoring. We thus proposed a neurobiological model of speech production according to which successful speaking relies on intact, spatiotemporally specific feed-forward and recurrent feedback loops within a left-hemispheric fronto-temporal brain network.

Finally, using a novel patterned repetitive TMS (rTMS) protocol we tried to interfere with yet another highly cognitive process, namely deception. The role of the right inferior frontal sulcus (IFS) in deception was of special interest to us since neuroimaging research has shown that the same brain region that is activated during response inhibition tasks, namely the inferior frontal region, is also activated during deception paradigms. These findings led to the hypothesis that in the context of deception, the inferior frontal region is the neural substrate critically involved in withholding the truth. The innovative TMS protocol, continuous theta-burst rTMS (cTBS) that requires a much shorter stimulation time yet leads to more robust inhibitory after-effects than conventional rTMS protocols, was used to interfere with IFS functioning. Participants had to answer autobiographical questions truthfully or deceptively before and after placebo (sham) or real cTBS over right IFS. Deception was reliably associated with longer response times than truth telling.

However, the cTBS induced virtual lesion in the IFS was not found to affect performance reliably.

In conclusion, the empirical studies presented in this thesis provide concrete experimental evidence for the notion that the non-invasive brain interference technique of TMS is capable of interfering with neural activity in various silent cortical brain regions. This TMS-induced neural disruption can lead to specific and reliably measurable impairments in higher cognitive functions. In this sense, TMS, when applied as an online event-related protocol, represents a suitable means to chart the time course of functional relevance in studies of higher cognition. However, the empirical work of this thesis also revealed that the inter-individual variability in brain anatomy and, more importantly, the inter-individual variability in the exact structure-function correspondence, is a much more pressing issue than, for example, in TMS studies targeting primary sensory brain regions within the primary motor (M1) or visual cortex (V1). In other words, unlike TMS over M1 or V1, the higher inter-individual variability of structure-function correspondence seen in parietal or frontal cortices requires an optimised TMS coil positioning system, which, as shown here, should ideally be based on individual brain imaging data. Yet, more sensory or sensorimotor research questions may still be addressed with TMS in the absence of such imaging-guided strategies.

This thesis also showed that despite the question of functional relevance *per se*, online event-related TMS is also capable of charting the exact time point at which neural activity in a given brain region is critical for successful task performance. By applying such a TMS paradigm over several nodes of the same widely distributed brain network underlying speech production, we charted the relative time points of functional necessity in each of these network nodes, documenting a certain temporal order of functional relevance between distinct brain regions. Our interpretation of these relative timing differences in functional contribution assumed a temporal sequence of information flow in which one area processes a certain aspect of the task and subsequently sends this information to another brain region for further processing. Although our interpretation includes possible feedforward and feedback loops and recurrent information flow, it is important to note that such interpretation of effective brain connectivity based on chronometric TMS data is by definition implicit. The chronometric TMS results do not provide direct evidence of feedforward or feedback flow of information, but they do show timing differences in functional relevance between brain regions within one network, thereby providing strong but indirect evidence regarding neural information flow. To empirically complement such evidence for a particular effective connectivity model, it would be most interesting and useful to evaluate some family of effective connectivity models by combining TMS chronometry with the evidence using, for example, structural equation modelling or dynamic causal modelling, and/or Granger causality mapping.

Finally, we now have several non-invasive techniques at hand to not only reliably and accurately measure human brain activity during task execution (watch the brain at work), but to even non-invasively manipulate this human brain activity during task execution and to assess the consequences of such experimentally-

induced brain disturbances on behaviour and cognition. Yet we are still left empty-handed when it comes to the concrete meaning of all the measured and revealed information. Despite all the technological power inherent to brain imaging and brain interference techniques, they do not provide us with the concrete cognitive label of what we see or what we disturb. Several brain regions may be activated during the execution of a complex cognitive task and TMS over these regions may specifically impair the performance in this task at particular points in time. Yet it still remains a matter of interpretation and speculation by the individual researcher as to which exact cognitive sub processes are represented by these brain regions. In these times of modern experimental brain research, the expertise and knowledge of the researcher conducting such brain imaging or brain interference studies, determines the quality and usefulness of the revealed results, and it is her/his knowledge of the field and scientific creativity that makes sense out of the data, gives cognitive labels to the neural networks, and thus provides meaning to our findings. In particular for TMS research, where a certain brain region is targeted at a specific time point during a particular behavioural paradigm, a well-motivated hypothesis and cognitive model is required and vital for success. In fact, the design of TMS studies forces us to formulate concrete expectations about which brain region is involved in which cognitive function at which temporal stage a priori, including a concrete cognitive model of the paradigm, as derived from previous research or models of cognitive psychology. In this sense, also in these times of modern brain imaging and brain interference techniques, the fundamental principles of epistemology are still, and maybe even more, relevant and valid and should be strictly applied to Cognitive Neuroscience.

SAMENVATTING EN CONCLUSIE

Het voornaamste doel van het hier voorgelegde werk is de vergroting van onze kennis op het terrein van het gebruik van transcraniële magnetische stimulatie (TMS) binnen de cognitieve neurowetenschappen. Met name is dit werk specifiek gericht op het onderzoek van 'silent areas' ('stille hersengebieden' - hersengebieden waar stimulatie niet onmiddellijk leidt tot zichtbare effecten), het gebruik van neuronavigatie, en daarbij vooral op het optimaliseren van spoelpositionering in cognitieve studies. Ook waren we geïnteresseerd in causale chronometrie en het belang van hersennetwerken in hogere cognitie.

Hoofdstuk 2 onderzocht de invloed van verschillende TMS-spoelpositioneringsmethoden op TMS-gedragseffecten in cognitieve studies. We vergeleken systematisch vier veelgebruikte methoden, door ze toe te passen in eenzelfde cognitieve studie. De gevolgen van TMS over de rechter pariëtaalkwab op de uitvoering van een getallenvergelijkingstaak werden vergeleken in vier verschillende methodologische scenario's. TMS-localisatie van het relevante pariëtale gebied was gestoeld op: 1) neuronavigatie geleid door individuele functionele magnetische resonantie imaging (fMRI) beelden, 2) neuronavigatie geleid door individuele anatomische magnetische resonantie imaging (MRI) beelden, 3) functionele groepscoördinaten in het Talairach kader, 4) anatomische eikpunten volgens het internationale 10-20 EEG-positioneringssysteem.

Op deze manier konden we een systematisch verschil aantonen tussen deze vier positioneringsmethoden. De individuele fMRI-geleide TMS-neuronavigatie had hierbij het grootste, en het 10-20 EEG-systeem het kleinste effect op de gedragsmaat. Poweranalyses lieten zien dat met de fMRI-geleide TMS-neuronavigatie slechts 5 proefpersonen nodig zijn voor een significant TMS-effect, met de MRI-geleide navigatie 9 proefpersonen, terwijl met de groepscoördinaten in Talairach een totaal van 13 mensen, en met de 10-20 EEG-localisatie een totaal van 47 mensen mee moeten doen aan het onderzoek om dezelfde TMS-effecten te vinden.

Deze graduele verschillen in TMS effect grootte tussen de verschillende positioneringsmethoden, evenals de gevonden inter-individuele variabiliteit in de locaties van de werkelijk gestimuleerde hersengebieden per methode, zijn van direct belang voor elke TMS-studie naar 'silent brain areas', zoals de frontale of pariëtale hersengebieden. Wij hebben de inzichten uit dit onderzoek toegepast op de hierop volgende studies in hoofdstuk 3-5, en dus een optimale spoelpositioneringsmethode toegepast.

In Hoofdstuk 3 bekeken we de mogelijkheid tot onderzoek van hogere cognitie, stille, hersengebieden met TMS. In dit onderzoek evalueerden we zowel de functionele rol als de relevantie in de tijd van Broca's gebied tijdens taalproductie, middels een taak waarin plaatjes benoemd moesten worden. Broca's gebied is een anatomisch complex gebied, dat de pars opercularis (F3Op), de pars triangularis (F3Tr), en de pars orbitalis bevat, structuren die anatomisch aanzienlijk kunnen variëren tussen proefpersonen. Individuele anatomische reconstructies van het brein en 'frameless stereotaxy' werden gebruikt om in iedere proefpersoon heel precies het gebied van Broca te verstoren met TMS.

'Event-related triple-pulse' TMS (tpTMS) werd online toegepast, dat wil zeggen terwijl proefpersonen plaatjes benoemden, op verschillende tijdstippen na het aan-

bieden van een visueel plaatje. Deze opzet maakte het niet alleen mogelijk om informatie te verzamelen over het belang van Broca's gebied voor spraakproductie, maar ook om precies te bepalen op welk moment Broca's gebied bijdraagt aan het benoemen van een plaatje.

Om te controleren of de gevonden effecten inderdaad een specifiek gevolg waren van de magnetische stimulatie, werd dezelfde procedure toegepast met 'sham' stimulatie, waarbij Broca's gebied niet werkelijk gestimuleerd werd maar alle andere TMS-effecten zoals bijvoorbeeld het geluid nagebootst werden. Online tpTMS over Broca's gebied resulteerde in langere reactietijden in de spraakproductietaak wanneer de stimulatie 300 milliseconden na presentatie van het plaatje plaatsvond. Door het toepassen van online TMS waarbij de timing gevarieerd werd, waren we dus niet alleen in staat de functionele relevantie van Broca's gebied vast te stellen, maar ook de exacte tijd waarop de activiteit in dit gebied cruciaal is voor spraakproductie.

Na het verwerven van deze data over de functionele betrokkenheid van Broca's gebied bij spraakproductie en de bijbehorende timing van deze functionele activiteit, deed zich de vraag voor: Welke rol spelen andere bekende taalgebieden bij de taalproductie? Hierbij was de relatieve causale chronometrie van verscheidene gebieden binnen het wijdverspreide taalnetwerk in het brein van belang. In een nieuw experiment onderzochten we daarom de relevantie van Broca's gebied, Wernicke's gebied en het middengedeelte van de linker middelste temporale gyrus (MTG) voor succesvolle taalproductie, door middels MRI-geleide chronometrische TMS 'online' (tijdens het plaatjes benoemen) de neurale activiteit in die gebieden te verstoren.

Dit stelde ons in staat om te evalueren *of* de neurale activiteit in deze gebieden werkelijk relevant is voor het benoemen van afbeeldingen en *wanneer* de activiteit relevant is. Hiertoe stimuleerden we tijdens de uitvoering van de taak met MRI-geleide TMS de verschillende gebieden op verscheidene momenten tussen het aanbieden van het plaatje en het benoemen ervan door de proefpersoon (d.w.z. op 150 ms, 225 ms, 300 ms, 400 ms en 525 ms na aanbieding van het plaatje). We konden aantonen dat de midsectie van MTG relevant is vanaf 225 ms, maar dat Broca's gebied pas relevant wordt op 300 ms en Wernicke's area zelfs pas vanaf 400 ms.

Interessant genoeg liet MTG een tweede piek van functionele relevantie zien in dit late tijdsbestek. Ieder taalgebied draagt dus bij aan het spraakproductieproces in verschillende stadia, hetgeen suggereert dat er verschillende functionele rollen toebedeeld zijn binnen dit complexe multi-componentiële proces in het brein. Wij suggereerden dat de eerste piek van MTG correspondeert met een vroeg proces van 'word retrieval'; het ophalen van een uit te spreken woord. Deze informatie wordt vervolgens verwerkt in Broca's gebied voor fonologische encoding; het samenstellen van de klanken van dat woord. Dit samengestelde woord wordt daarna weer teruggestuurd naar MTG, wat diens tweede piek in relevantie verklaart. Tegelijkertijd wordt al deze informatie gestuurd naar Wernicke's gebied voor interne controle en registratie. Samengevat stelden we dus een neurobiologisch model van spraakproductie voor, waarin succesvol spreken afhankelijk is van intacte,

spatiotemporeel specifieke feedforward en feedback loops binnen een fronto-temporaal netwerk in de linker hersenhelft.

Tenslotte gebruikten we een nieuw repetitief TMS (rTMS) protocol in een poging een ander hoog-cognitief proces te verstoren, namelijk deceptie. Wij waren vooral geïnteresseerd in de rol van de rechter inferieure frontale sulcus (IFS) bij deceptie, aangezien neuroimaging onderzoek heeft aangetoond dat hetzelfde hersengebied dat actief is tijdens respons-inhibitietaken, namelijk de inferieure frontale regio, ook actief is tijdens deceptie. Dit gegeven leidde tot de hypothese dat, in de context van deceptie, de inferieure frontale regio het neurale substraat is van het achterhouden van de waarheid.

Het innovatieve TMS-protocol dat we gebruikten voor het verstoren van IFS, genaamd 'continuus theta-burst' TMS (cTBS), maakt een veel kortere stimulatie-tijd mogelijk dan klassieke rTMS protocollen, maar heeft desalniettemin langdurigere en meer robuuste inhibitoire na-effecten. Proefpersonen werden gevraagd om autobiografische vragen naar waarheid of misleidend te beantwoorden, na placebo (sham) of werkelijke cTBS over het inferieur frontale gebied IFS. Deceptie leidde tot langere reactietijden dan het vertellen van de waarheid. Echter, de virtuele laesie van IFS, geïnduceerd door cTBS, had geen betrouwbaar effect op het gedrag.

Samenvattend kan gesteld worden dat de hier gepresenteerde empirische studies laten zien dat niet-invasieve verstoring van de hersenactiviteit middels TMS gebruikt kan worden om 'silent areas' (waaronder prefrontale en inferieur temporale gebieden) in het brein te onderzoeken en om vast te stellen wat hun rol is bij het tot stand brengen van hogere cognitieve processen en gedrag. Tevens is TMS in staat, indien toegepast als online event-related protocol, om voor een gegeven hersengebied het tijdsverloop van functionele relevantie voor hogere cognities in kaart te brengen.

Het empirische werk in dit proefschrift laat echter ook zien dat interindividuele variabiliteit in hersenanatomie en, nog belangrijker, interindividuele variabiliteit in de relatie tussen structuur en functie een groter probleem vormen voor cognitieve studies dan voor, bijvoorbeeld, TMS-studies naar primaire sensorische gebieden als de motor cortex (M1) en visuele hersenschors (V1). Met andere woorden, in tegenstelling tot TMS over M1 of V1, zorgt grote variabiliteit in de relatie tussen structuur en functie tussen proefpersonen (geobserveerd voor frontale en pariëtale cortex) dat een geoptimaliseerde spoelpositioneringsmethodiek vereist is voor nauwkeurig experimenteel werk, dat dan bij voorkeur gebaseerd is op individuele neuroimaging data. TMS-onderzoek naar meer primaire gebieden kan wellicht evengoed uitgevoerd worden zonder deze geavanceerde methodiek.

Dit proefschrift laat ook zien dat, naast de vraag over de functionele relevantie, online event-related TMS in staat is om het tijdsverloop van relevantie van neurale activiteit in een gegeven hersengebied voor een bepaalde taak in kaart te brengen. Door een dergelijk TMS paradigma toe te passen op verschillende gebieden die deel uitmaakten van eenzelfde, wijdverspreide netwerk in het brein, konden wij de relatieve tijdspunten van functionele relevantie van al deze netwerkgebieden blootleggen en daardoor een bepaalde temporele volgorde van relevantie van die gebieden schetsen.

Onze interpretatie van deze relatieve tijdsverschillen in functionele bijdrage ging uit van een temporele opeenvolging van informatieverwerking waarin een bepaald hersengebied een gegeven aspect van de gehele taak verwerkt en vervolgens de resultaten doorstuurt naar andere hersengebieden voor verdere verwerking. Hoewel onze interpretatie daarmee mogelijk feedforward en feedback loops en wederkerige informatiestromen behelst, is het belangrijk om op te merken dat zulke interpretaties aangaande effectieve connectiviteit in het brein, voor zover gebaseerd op chronometrische TMS-data, bij voorbaat impliciet zijn.

De chronometrische TMS-resultaten geven geen direct bewijs voor feedforward of feedback informatiestromen, maar laten wel zien dat er verschillen zijn tussen de tijdstippen waarop verschillende hersengebieden belangrijk zijn voor een taak. Dat vormt interessant, zij het indirect, bewijs voor neurale informatiestromen. Om een resulterend neurobiologisch model van effectieve hersenconnectiviteit empirisch aan te vullen zou het interessant en nuttig zijn om effectieve connectiviteitsmodellen op basis van TMS-chronometrie te combineren en te vergelijken met andere effectieve connectiviteitsmethoden zoals, bijvoorbeeld, 'structural equation modelling' of 'Granger causality mapping'.

Concluderend hebben we tegenwoordig verscheidene niet-invasieve technieken ter beschikking die niet alleen betrouwbaar en nauwkeurig de menselijke hersenactiviteit kunnen meten tijdens taakuitvoering ('kijken naar het werkende brein'), maar ook technieken die in staat zijn om niet-invasief deze activiteit te beïnvloeden tijdens de taakuitvoering, om vervolgens de gevolgen van dergelijke experimentele manipulaties op gedrag en cognitie te evalueren. Maar we staan nog altijd met lege handen als het gaat om de concrete betekenis van alle gemeten en blootgelegde informatie. Ondanks alle technologische vooruitgang gaan neuroimaging- en neuromanipulatietechnieken helaas niet gepaard met concrete cognitieve labels bij wat we zien of wat we verstoren.

Verscheidene hersengebieden kunnen actief zijn tijdens de uitvoering van een complexe taak. TMS over deze gebieden kan de uitvoering van deze specifieke taak beïnvloeden op heel specifieke tijdstippen, maar dan nog weten we niet zeker welke exacte cognitieve subprocessen we verstoord hebben in de gestimuleerde hersengebieden. Het antwoord op die vraag blijft vaak een zaak van speculatie en interpretatie en de opvattingen van de individuele onderzoeker. In de huidige tijden van modern empirisch hersenonderzoek bepaalt de expertise en kennis van de onderzoeker die het experiment uitvoert vaak de kwaliteit en bruikbaarheid van onderzoeksgegevens. Kennis van het wetenschappelijk speelveld en wetenschappelijke creativiteit geven dan vaak de doorslag als het gaat om interpretatie van de data en het plakken van cognitieve labels op neurale netwerken.

Vooral in TMS-onderzoek, waarin een gegeven hersengebied wordt gestimuleerd op een specifiek tijdstip in een specifiek gedragsparadigma, is een goed onderbouwde a priori hypothese en een duidelijk gespecificeerd cognitief model van groot belang. Sterker nog, het ontwerpen van TMS-studies dwingt ons om concrete verwachtingen te formuleren over de vraag welke hersengebieden betrokken zijn bij welke cognitieve componenten in welke van de opeenvolgende stadia. Met andere woorden, op basis van voorgaand cognitief psychologisch onderzoek moet een

concreet cognitief model geformuleerd worden dat kan dienen als context voor het gebruikte TMS-paradigma. Op deze manier wordt duidelijk dat, zelfs in deze tijden van brain imaging en interferentie technieken, fundamentele epistemologische principes nog meer dan ooit, relevant en valide zijn voor onderzoek binnen de Cognitieve Neurowetenschap.